



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 428 965 A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **90121562.4**

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **C08L 3/02, A61K 47/36,  
A61K 9/20**

22 Anmeldetag: **10.11.90**

30 Priorität: **14.11.89 CH 4099/89**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**29.05.91 Patentblatt 91/22**

84 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE DE ES FR GB IT NL SE**

71 Anmelder: **Gergely, Gerhard, Dr.  
Gartengasse 8  
A-1050 Wien(AT)**

72 Erfinder: **Gergely, Gerhard, Dr.  
Gartengasse 8  
A-1050 Wien(AT)**  
Erfinder: **Gergely, Thomas, Dr.  
Gartengasse 8  
A-1050 Wien(AT)**  
Erfinder: **Gergely, Irmgard  
Gartengasse 8  
A-1050 Wien(AT)**

74 Vertreter: **Büchel, Kurt F., Dr.  
Bergstrasse 297  
FL-9495 Triesen(LI)**

54 Modifizierte Stärke und Verfahren zu ihrer Herstellung.

57 Stärke als Tablettenhilfsstoff, insbesondere Sprengmittel, wird mit ein bis zwanzig, insbesondere mit drei bis zehn Gew.% einer physiologisch unbedenklichen, in einem die Stärke nicht anquellenden Lösungsmittel löslichen Verbindung beladen. Dafür kommen besonders essbare organische Säuren wie z.B. Zitronensäure, 1-Weinsäure, Adipinsäure oder Fumarsäure in Frage, aber auch - insbesondere längerkettiges, unverzweigtes - Polyvinylpyrrolidon.

**EP 0 428 965 A1**

## MODIFIZIERTE STÄRKE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

In der pharmazeutischen Industrie besteht ein steigender Bedarf an Tabletten-Hilfsstoffen. Insbesondere seit die bisher üblichen Hilfsstoffe wie Lactose (wegen Unverträglichkeitserscheinungen), Mannitol, Xylitol, etc. wegen laxativen Wirkungen, immer mehr abgelehnt werden, ist es notwendig, Tabletten-Hilfsstoffe zu entwickeln, die keinerlei Kritik an ihren pharmakologischen Eigenschaften erlauben.

Ein idealer Tabletten-Hilfsstoff wäre Stärke, die physiologisch unbedenklich ist.

Die Einsatzmöglichkeiten von Stärke in Tablettenformulierungen sind begrenzt, da sie an sich direkt schlecht verpressbar ist, weil sie aufgrund ihrer Struktur über keinerlei Bindungsfähigkeiten verfügt. Um eine gewünschte Verpressbarkeit zu erzielen, müsste man Stärke bzw. stärkehaltige Produkte granulieren. Dafür hat man bisher hauptsächlich wässrige Lösungen von Dextrin, Gummiarabicum, Polyvinylpyrrolidon und andere Bindemittel verwendet.

Stärke kann jedoch als Tabletten-Hilfsstoff erfindungsgemäss verwendet werden, wenn man die Stärke mit Substanzen belädt, die in solchen Lösungsmitteln gelöst sind, die Stärke nicht hydrolisieren können.

Beispielsweise sind organische Säuren oder auch Polyvinylpyrrolidone, speziell solche mit höherer Kettenlänge, dazu geeignet, der Stärke Bindungseigenschaften zu verleihen. Bei diesen Bindungseigenschaften bleibt der Sprengcharakter der Stärke grösstenteils erhalten; es liegt lediglich an der Menge der Beladung, wie weit die Stärke noch quellfähig und zerfallfähig ist, oder nur mehr als Tabletten-Hilfsstoff ohne Zerfall eingesetzt werden kann.

Natürlich kann man solche modifizierten Stärken auch in Kombination mit anderen Zerfallsstoffen, wie beispielsweise kreuzvernetztem Polyvinylpyrrolidon verwenden, so dass die Stärke sowohl als Sprengmittel oder auch nur als Tabletten-Hilfsmittel eingesetzt werden kann.

Hinsichtlich der Quellfähigkeit von Sprengmitteln gibt der Aufsatz von A.H.Bronnsack in Pharm.Ind.38,12,1181-1185(1976), insbesondere in der Einleitung, einen guten Überblick, der als hiermit im Rahmen der vorliegenden Beschreibung als offenbart gilt.

Will man nun - aus welchen Gründen immer - Tabletten mit einem höheren Zusatz an Stärke (gleichgültig welcher Herkunft) herstellen, dann ergeben sich aufgrund der schlechten Presseigenschaften geringere Tablettenhärten.

Erfindungsgemäss kann man dies durch die im Kennzeichen des Anspruches 1 beschriebenen

Massnahmen verbessern. Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung, insbesondere auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäss modifizierten Stärke, sind in den Kennzeichen der Unteransprüche beschrieben.

Zum Beispiel wird die Stärke mit einer Säure in alkoholischer Lösung behandelt. Versetzt man 100 Teile Reisstärke mit 10 Teilen Weinsäure in 30 Teilen Alkohol, dann wird nach dem Verdampfen des Alkohols die Weinsäure innerhalb der Stärke kristallisieren und der Stärke wesentlich verbesserte Presseigenschaften verleihen. Da durch die Alkoholzugabe die Stärke nicht quellen kann, sondern beim Trocknen sogar von einem ursprünglichen Wassergehalt von 12-15% auf 6-7% zurückgeht, ist dieser Schritt besonders geeignet, auch schwierigere Formulierungen zu harten Tabletten zu verpressen.

Solche Stärkebehandlungen mit verschiedenen Substanzen können in normalen Granulatoren durchgeführt werden; besonders vorteilhaft ist aber das Evakuieren der Stärke bei Temperaturen von 40-50° C, das Einsaugen der alkoholischen Lösung in die Stärke, wodurch die Lösung teilweise sogar in die Zellstruktur der Stärkekörner eindringen kann, und das nachherige Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum. Auf diese Weise gelingt es, verschiedene Substanzen ausgezeichnet innerhalb der Stärkekörner zu verankern.

Verwendet man die Vakuumbeladung von Stärken, dann lassen sich sogar zur Verbesserung der Presseigenschaften alkoholische PVP-Lösungen in der Stärke einbauen, wobei insbesondere naturgemäss längerkettiges PVP(K 90) besonders geeignet ist.

Beispiel 1:

500 Teile Stärke werden im Mischkessel auf 40° C erwärmt und mit einer Lösung von 100 Teilen Alkohol und 50 Teilen Zitronensäure versetzt. Die Lösung wird hernach im Hordentrockner oder Wirbelschichttrockner auf 6% Feuchtigkeit getrocknet.

Auch hier gilt der Umstand, dass die leicht lösliche Zitronensäure bei Verwendung zur Stärkebeladung zwar härtere Tabletten, aber eine 3-4-fache Verlängerung der Auflösungszeit ergibt, wenn die Stärke als Sprengmittel in einer Zerfallsbrausetablette eingesetzt werden soll. Es sind daher andere Substanzen vorzuziehen, wie:

Beispiel 2:

Zu 500 Teilen Stärke wird eine Lösung von

130 Teilen Alkohol und 50 Teilen Adipinsäure im Vakuum bei 40° C eingesaugt, verteilt und anschliessend bei 40-50° C im Vakuum getrocknet.

Auch hierbei sinkt der ursprüngliche Wassergehalt der Stärke von 12% auf 7% ab. Diese beladene Stärke ist für Zerfalls-Brausetabletten besonders gut geeignet, da die Adipinsäure schwerer wasserlöslich ist.

5

#### Beispiele 3 und 4:

10

500 Teile Stärke werden mit einer Lösung von 100 Teilen Alkohol und 40 Teilen Weinsäure oder mit 150 Teilen Alkohol und 20 Teilen Fumarsäure wie unter Beispiel 1 beladen.

15

#### Beispiel 5:

Man versetzt 500 Teile Stärke mit einer Lösung von 100 ml Alkohol und 5 g PVP K 90. Auch diese Stärke liefert gute Tablettenhärten und verlängert die Zerfalls- bzw. Lösezeit nicht!

20

Grundsätzlich sind die verschiedensten Stoffe zur Modifizierung geeignet, vorausgesetzt, dass sie in organischen Lösungsmitteln, vornehmlich Alkohol, löslich sind und eine verminderte Wasserlöslichkeit zeigen.

25

#### **Ansprüche**

30

1. Stärke als Tablettenhilfsstoff, insbesondere Sprengmittel, dadurch gekennzeichnet, dass die Stärke mit ein bis zwanzig Gew.% einer physiologisch unbedenklichen, in einem die Stärke nicht anquellenden Lösungsmittel löslichen Verbindung beladen ist.

35

2. Stärke nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit drei bis zehn Gew.% der Verbindung beladen ist.

40

3. Stärke nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung eine essbare organische Säure, insbesondere Zitronensäure, 1-Weinsäure, Adipinsäure oder Fumarsäure ist.

4. Stärke nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung - insbesondere längerkettiges, unverzweigtes -Polyvinylpyrrolidon ist.

45

5. Verfahren zur Herstellung der Stärke nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Stärke in einem Vakuummischkessel auf 40-50° C erwärmt, in diesen anschliessend die Lösung der Verbindung eingesaugt und - vorzugsweise unter schwingendem Mischen - auf den Stärkekörnern verteilt wird bzw. in diese eindringt, worauf die so beladene Stärke durch Wärme und/oder Vakuum getrocknet wird.

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 12 1562

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 159 631 (NATIONAL STARCH) * Seite 28, Zeilen 10-17; Zusammenfassung *	1	C 08 L 3/02 A 61 K 47/36 A 61 K 9/20
A	EP-A-0 070 970 (NATIONAL STARCH) - - - -		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 99, Nr. 16, 17. Oktober 1983, Seite 360, Zusammenfassung Nr. 128367m, Colum- bus, Ohio, US; & JP-A-58 27 774 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 11-06-1983 - - - - -		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K C 08 L C 08 B
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
Den Haag	14 Februar 91		MAZET J.-F.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	